



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**LILIANE DE QUEIRÓS SOUZA**

**PERFIL DAS PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS  
POTENCIAIS COM ANTIMICROBIANOS EM PRESCRIÇÕES  
HEMATOLÓGICAS DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO**

João Pessoa – PB

2013

**LILIANE DE QUEIRÓS SOUZA**

**PERFIL DAS PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS  
POTENCIAIS COM ANTIMICROBIANOS EM PRESCRIÇÕES  
HEMATOLÓGICAS DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado como requisito final para  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia pela Universidade Federal da  
Paraíba – UFPB.

**Orientadora: Marianna Vieira Sobral**

**Co- orientadora: Patrícia Maria Simões de Albuquerque**

João Pessoa – PB

2013

S729p    *Souza, Liliâne de Queirós.*

Perfil das principais interações medicamentosas potenciais com antimicrobianos em prescrições hematológicas de um hospital oncológico / Liliâne de Queirós Souza.  
– João Pessoa : [s.n.], 2013.

58 f. : il.

*Orientadora: Marianna Vieira Sobral.*

*Co-orientadora: Patrícia Maria Simões de Albuquerque.*

*Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.*

**LILIANE DE QUEIRÓS SOUZA**

**PERFIL DAS PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS  
POTENCIAIS COM ANTIMICROBIANOS EM PRESCRIÇÕES  
HEMATOLÓGICAS DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado como requisito final para  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia pela Universidade Federal da  
Paraíba – UFPB.

Orientadora: Marianna Vieira Sobral  
Co-orientadora: Patrícia Maria Simões de Albuquerque

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**PROFESSOR ORIENTADOR**

---

**CONVIDADO 1**

---

**CONVIDADO 2**

**JOÃO PESSOA, \_\_\_\_/\_\_\_\_\_/2013**

*Dedico este trabalho aos meus pais **Francisco Camilo e Maria Lúcia**, que foram minha motivação diária e acreditaram em mim não medindo esforços para essas conquistas.*

*Ao meu **irmão Lucas** que se orgulhou a cada conquista.*

*Ao meu **namorado Walter Luiz** pela paciência, amor, dedicação e incentivo que foram imprescindíveis nos momentos de dificuldades.*

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente à **DEUS** pelo dom da minha vida, por estar sempre ao meu lado guiando meus passos e me fazendo acreditar que diante das dificuldades o amor a fé e a determinação vencem todas as coisas.

Aos **meus pais Francisco Camilo e Maria Lúcia** que me deram toda a estrutura necessária para que me tornasse a pessoa que sou hoje, sem o amor, o apoio e as abdições em favor dos meus sonhos que vocês fizeram tudo seria mais difícil.

Ao meu **irmão Lucas** por todo carinho e orgulho.

Ao **meu namorado Walter Luiz** que confiou no meu potencial para essa conquista e esteve presente em todos os momentos.

A **minha família** que acreditou nesse sonho e me incentivou todos os dias.

A **professora Dr<sup>a</sup> Marianna Vieira Sobral** por aceitar a orientação e pela ajuda nas horas necessárias.

A **professora Patricia Maria Simões de Albuquerque** em primeiro lugar por acreditar nesse projeto, por toda dedicação, paciência, competência, ensinamentos profissionais e acima de tudo pela amizade.

A amiga **Ana Letícia** que ao longo da trajetória do curso esteve presente desde os dias nublados aos ensolarados.

Aos amigos **Fraternal Amor** que foram luz no meu caminho.

A todos os **colegas da graduação** aos quais compartilhamos diariamente medos, angústias e alegrias em especial a **Flávia Luana, Laiz Aline e Renata Rodrigues** pelo companheirismo nas dificuldades dessa fase final.

A equipe do **Hospital Napoleão Laureano** que me recebeu de braços abertos para execução deste trabalho.

Aos pacientes que foram a minha maior motivação deste trabalho.

A todos **os professores do curso**, aos quais sou fruto dos seus conhecimentos e que foram tão importantes na minha vida acadêmica.

A todos aqueles que contribuíram direta e indiretamente para construção dessa conquista meu eterno agradecimento.

*Liliane de Queirós Souza*

*"Desejo que você*

*Não tenha medo da vida, tenha medo de não vivê-la.*

*Não há céu sem tempestades, nem caminhos sem acidentes.*

*Só é digno do pódio quem usa as derrotas para alcançá-lo.*

*Só é digno da sabedoria quem usa as lágrimas para irrigá-la.*

*Os frágeis usam a força; os fortes, a inteligência.*

*Seja um sonhador, mas una seus sonhos com disciplina,*

*Pois sonhos sem disciplina produzem pessoas frustradas.*

*Seja um debatedor de idéias. Lute pelo que você ama".*

*Augusto Cury*



## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 01: Dados Demográficos do grupo de estudo do setor de Hematologia, avaliadas de abril de 2012 a abril de 2013 .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabela 02: Distribuição do número de medicamentos por prescrição .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 03: Distribuição dos principais fármacos prescritos no setor de hematologia .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabela 04: Classificação dos antimicrobianos prescritos aos pacientes do setor de hematologia .....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 05: Classificação das interações medicamentosas potenciais envolvendo uso concomitante de antimicrobianos e destes com outras classes terapêuticas .....</b>	<b>43</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**DOTS – Dose, Tempo de utilização e suscetibilidade do indivíduo**

**FDA – Food and Drug Administration**

**IMs – Interações Medicamentosas**

**IV – Intravenosa**

**OMS – Organização Mundial de Saúde**

**RAM – Reações Adversas a Medicamentos**

**VO – Via oral**

**SUS – Sistema Único de Saúde**

**UTI – Unidade de Terapia Intensiva**

## SUMÁRIO

<b>1. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 – Câncer .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2 – Leucemia .....</b>	<b>13</b>
<b>1.3 – Leucemia Mielóide Aguda .....</b>	<b>15</b>
<b>1.4 – Leucemia Mielóide Crônica .....</b>	<b>16</b>
<b>1.5 – Leucemia Linfoblástica Aguda .....</b>	<b>16</b>
<b>1.6 – Linfoma Não-Hodgkin .....</b>	<b>17</b>
<b>1.7 – Farmacovigilância .....</b>	<b>18</b>
<b>1.8 – Reações Adversas a Medicamentos .....</b>	<b>18</b>
<b>1.9 – Erros de Medicação .....</b>	<b>21</b>
<b>1.10 – Interações Medicamentosas .....</b>	<b>23</b>
1.10.1 – Classificação das Interações Medicamentosas .....	24
1.10.2 – Interações Medicamentosas no paciente Oncológico.....	27
1.10.3 – Interações Medicamentosas Com Antimicrobianos .....	28
<b>2. ARTIGO .....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>57</b>

## **REVISÃO DA LITERATURA**

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1. Câncer

Câncer é o termo utilizado para descrever patologias oriundas do crescimento celular desordenado que invadem tecidos e órgãos, caracterizado por anormalidades no ciclo celular. Estimativas apresentadas pelo Instituto Nacional de Câncer – INCA (2012), apontam a ocorrência de 518.510 novos casos de câncer em 2012 também válidos para 2013. Diante das altas taxas de prevalência o câncer se tornou uma das doenças mais temida do mundo, representando atualmente no Brasil a segunda causa de morte tornando-se um grande problema de saúde pública.

No processo de divisão celular normal ocorre o intervalo entre o nascimento de uma célula e sua divisão em duas células filhas. Estas podem entrar na fase de repouso (G0) ou prosseguir no ciclo reprodutivo para formação de novas células que são produzidas em respostas a uma necessidade de crescimento ou reparo tecidual e param de se multiplicar quando a necessidade é atendida. Algumas vezes as células perdem a capacidade de limitar e controlar seu próprio crescimento, passando a multiplicar-se rapidamente e sem nenhum controle. O resultado desse processo desordenado do crescimento celular é uma produção em excesso dos tecidos do corpo, formando tumores (ABRAMS *et al.*, 2006).

Vários fatores como idade, modo de vida e genética estão relacionados com o desenvolvimento da doença e o seu tratamento, desafiando a oncologia a buscar novas formas de diagnósticos e terapias que possam destruir ou reduzir o crescimento das células cancerosas, para promover uma melhor qualidade de vida para os pacientes (ABRAMS *et al.*, 2006).

A localização do tumor associado à gravidade da doença entre outros elementos causam diversos efeitos da doença no paciente, geralmente esses efeitos aparecem quando o tumor cresce o suficiente para pressionar e diminuir o suprimento sanguíneo nos tecidos adjacentes, afetando a função do órgão. A sintomatologia pode variar bastante de acordo com o tipo de câncer, e da resposta do organismo do paciente, os mais comuns incluem anemia, dor,

desnutrição, infecção, entre outros, relacionados ao comprometimento da função de órgãos e tecidos afetados. (ABRAMS *et al*, 2006).

## 1.2. Leucemia

A leucemia é um tipo de câncer que acomete os glóbulos brancos do sangue (linfócitos), e estes se desenvolvem na medula óssea, local responsável pela produção das células sanguíneas. Ela é caracterizada pela grande produção de células imaturas do sangue (blastos) o que impossibilita a medula óssea de reproduzir células saudáveis (INCA, 2012).

Em meados de 1827 ocorreu a primeira publicação sobre leucemia, quando o médico francês Alfred- Armand- Louis- Marie Velpeau, descreveu uma doença que caracterizava-se por febre, fraqueza e que o sangue tinha aspecto de “mingau”. Em 1845 o patologista Edimburgo baseado em J.H Bennett; descreveu essa doença como leucochytemia, após a morte de vários pacientes com mudanças na consistência do sangue. Em 1856 foi descrito pela primeira vez o termo leucemia (Grego: sangue branco) pelo patologista alemão Rudolf Virchow que descreveu que a doença descrita por Velpeaut e Bennett era causada pelo excesso anormal de glóbulos brancos no paciente. A primeira técnica usada para identificar os glóbulos brancos normais dos anormais foi desenvolvida em 1877 por Paul Erlich. Em 1889 Wilhelm Ebstein usou o termo leucemia aguda para diferenciar as leucemias de desenvolvimento rápido das que tinham um crescimento lento (crônica). O diagnóstico da leucemia utilizando a técnica do exame de medula foi descrito por Mosler em 1879. Em 1900 Naegili descreveu o mieloblasto célula que possui potencial carcinogênico e que permitiu diferenciar as leucemias em mieloide e linfocítica (NEWS MEDICAL, 2013).

A análise do tipo celular que deu origem a patologia e do grau de imaturidade das células leucêmicas permite diferenciar os vários tipos de leucemias em: mieloide ou linfóide e aguda ou crônica respectivamente (SANTANA-LEMOS, et al., 2007).

Dados do INCA (2012) estimam para o Brasil em 2012 o aparecimento de 8510 novos casos, o que corresponde a um risco estimado de 5 casos

novos a cada 100 mil homens e 4 casos novos a cada 100 mil mulheres. Na região Nordeste a leucemia é a oitava neoplasia mais frequente entre os homens e a décima entre as mulheres (INCA 2012).

Geralmente a origem da doença é desconhecida, porém sabe-se que alguns fatores são capazes de promover mutações somáticas no DNA como os ambientais e os genéticos podem ter uma relação direta com a patologia.

"Acredita-se que uma alteração na estrutura genética cause anomalias e multiplicação descontrolada dos glóbulos brancos. A origem desta alteração é ainda desconhecida, porém suspeita-se de alguns fatores, como fatores genéticos, anomalias inatas (síndrome de Down e anemia de Fanconi), exames de raio X, alguns tipos de vírus e substâncias químicas irritantes em altas doses, como o benzeno", explica o hematologista do Einstein, Dr. Nelson Hamerschlag (HOSPITAL ALBERT EINSTEIN, 2011).

As alterações moleculares que levam as células hematopoiética a uma proliferação anormal ainda não são conhecidos, no entanto sabe-se que o resultado final é proliferação das células imaturas que perderam a capacidade de diferenciação normal. Porém acredita-se que a ativação de proto-oncogenes e as mutações em genes que atuam na regulação do ciclo celular podem estar envolvidos na patogênese das leucemias, pois provocam a perda dos mecanismos normais controladores de divisão celular, maturação e apoptose (GOLDMAN *et. al.*, 2001; BAIN, 2003, MARTINS, *et. al.*, 2000).

A análise do tipo celular que deu origem a patologia e do grau de imaturidade das células leucêmicas permite diferenciar os vários tipos de leucemias em: mieloide ou linfóide e aguda ou crônica respectivamente. A leucemia aguda tem como característica principal o rápido desenvolvimento de células imaturas, impossibilitando a medula óssea de produzir células saudáveis. Ao contrário da aguda a crônica é caracterizada por um crescimento lento que pode levar anos, possibilitando a produção de um maior número de células maduras que ainda sim são anormais (SANTANA-LEMOES, *et al.*, 2007).

Os sintomas da leucemia estão relacionados com a grande concentração de células neoplásicas na medula óssea que dificultam ou

impedem a formação dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. A diminuição dos glóbulos vermelhos causa anemia palpitação e cansaço, já a dos glóbulos brancos leva o paciente a uma maior exposição a infecções que podem levá-lo a morte. A diminuição das plaquetas está relacionada com sangramento excessivo na pele e nas mucosas, aparecimento de manchas roxas (equimoses) ou pontos vermelhos sob a pele. Além desses sintomas os pacientes podem apresentar outros que podem ser confundidos com o de muitas doenças comuns como: febre ou suores noturnos, perda de peso, dores nos ossos e articulações, desconfortos abdominais e caso comprometam o sistema nervoso central podem aparecer vômitos, náuseas, cefaleias entre outros (INCA, 2013).

### **1.3 Leucemia Mielóide Aguda**

A leucemia mieloide aguda é uma doença do tecido hematopoiético diferenciada dos outros tipos de leucemia pela sua característica de proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mieloide, os mieloblastos. Essas células não conseguem amadurecer, não desempenhando sua função, acumulando-se na medula óssea e influenciando na produção normal de outras células sanguíneas de origem mieloide (Hoffbrand 2008).

Esse tipo de leucemia pode acometer indivíduos de qualquer idade, mas geralmente acomete adultos com mais de 60 anos, sendo bem mais comum ao sexo masculino do que ao feminino. Na maioria dos casos a causa é desconhecida, porém algumas vezes é possível associar a causa a alguns fatores como: radiação ionizante, predisposição a doenças hematológicas, substâncias químicas (benzeno, agentes alquilantes) entre outros (DOUER, 2003, LIESNER *et al.*, 1997).

Os sintomas estão relacionados com acúmulo de células afetadas na medula óssea e os pacientes apresentam febre, fraqueza, anemia e sangramentos. O diagnóstico é feito através do aspirado da medula óssea, por se tratar de uma doença de rápida progressão e que pode ser fatal em pouco tempo. O tratamento deve começar imediatamente após a confirmação do diagnóstico e é feito através de quimioterapia e transplante de medula óssea.



#### **1.4 Leucemia Mielóide Crônica**

A leucemia mieloide crônica é uma doença mieloproliferativa clonal de uma célula-tronco, resultante de alterações genéticas de translocação e caracterizada por leucocitose, esplenomegalia e presença do cromossomo Philadelphia (Ph). Este cromossomo é resultante de uma translocação recíproca entre os braços dos cromossomos 9 e 22, o cromossomo 22 anormal é o Ph (HOFFBRAND, 2008).

É uma doença com característica trifásica que começa a partir da fase crônica, em que cerca de 20 a 40% dos pacientes são assintomáticos, e caso apresente sintomas a sintomatologia clássica é de esplenomegalia volumosa, hepatomegalia e desvio a esquerda (BAIN, 2005).

Após alguns anos a patologia passa para fase acelerada, período de difícil controle por ser caracterizado por uma perda progressiva de diferenciação celular, terminando no quadro de leucemia aguda (fase blástica), período bastante agressivo permitindo ao paciente uma sobrevida muito curta (INCA - condutas 2003).

A leucemia mieloide Crônica apresenta uma média de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes por ano o que representa aproximadamente 15% de todas as leucemias e seu diagnóstico geralmente ocorre entre 55 e 60 anos, com menos de 10% dos casos em pacientes com menos de 20 anos (TEFFERI, *et al.* 2005).

O diagnóstico geralmente é feito através de anamnese, mielograma, biópsia da medula óssea entre outros, e o tratamento consiste em quimioterapia e transplante de medula óssea.

#### **1.5 Leucemia Linfoblástica Aguda**

A leucemia linfoblástica aguda é provocada devido a uma proliferação maligna nas células precursoras dos linfócitos B e T, os linfoblastos

(HOFFMAN *et al.*,2000). Neste tipo de leucemia as células jovens não conseguem se diferenciar em linfócitos, células brancas do sangue ,ocupando o espaço da medula normalmente dedicado as células saudáveis, levando a uma redução nos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas (HOSPITAL DE CâNCER DE BARRETOS 2013).

A leucemia linfoblástica aguda acomete tanto crianças quanto adultos, sendo o câncer infantil mais frequente apresentando uma maior frequência em 2 faixas etárias,sendo elas entre 2 a 5 anos de idade, voltando a aparecer após os 60 anos (BEUTLER *et al.*, 2001). Em adultos acima dos 60 anos a incidência é de 1/100.000 habitantes por ano, sendo mais frequente em homens do que em mulheres (FAUCI, *et al.*, 1998).

Assim como na leucemia mieloide aguda está ligada a fatores como: radiação, substâncias químicas e também está associada a algumas síndromes hereditárias com alterações no DNA, como síndrome de Down. Os principais sintomas são febre, anemia, manchas roxas sangramentos prolongados, aumento dos linfonodos, dores ósseas. Também diagnosticada por mielograma e tratada por quimioterapia e transplante de medula (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA, 2013).

## **1.6 Linfoma Não-Hodgkin**

O linfoma não-Hodgkin é uma neoplasia maligna do sistema linfático originada nos linfonodos. Nos linfonodos as células são modificadas, multiplicando-se descontroladamente formando os tumores. Segundo dados do INCA-2012 a um risco estimado de 5 novos casos a cada 100 mil homens e 4 a cada 100 mil mulheres. Na região nordeste é o 8º tipo de câncer mais frequente entre os homens e o 12º entre as mulheres.

Existem mais de 20 tipos de diferentes de Linfoma não-Hodgkin e a maioria dos casos ocorre em pacientes acima de 60 anos por razões ainda não esclarecidas. Embora as causas sejam desconhecidas sabe-se que alguns fatores como: sistema imune comprometido, exposição química e a altas doses de radiação estão associados ao desenvolvimento da patologia.

Os sintomas mais comuns são: aumento dos linfonodos das axilas e virilha, sudorese noturna excessiva, prurido e perda de peso inexplicada. Graças ao grande avanço da tecnologia vários exames podem ser feitos para diagnosticar os vários tipos de linfoma, e esclarecer outras características necessárias para decidir qual o melhor tratamento a ser empregado. O tratamento é feito através de quimioterapia, radioterapia e transplante de medula (INCA 2013).

### 1.7 Farmacovigilância

Segundo a farmacopeia brasileira,

“medicamento é o produto farmacêutico tecnicamente obtido ou elaborado que contém um ou mais fármaco e outras substâncias, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (BRASIL, 2010).

Os medicamentos auxiliam de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes que deles fazem seu uso. Porém seu uso não está isento de riscos (OTERO *et al* 2004). E desta forma se tornam fonte de incidentes que incluem qualquer irregularidade no processo de uso do medicamento, e estas podem ocorrer desde a prescrição até administração (MORIMOTO. *et al*, 2004).

Nem sempre a ocorrência de algum incidente causará dano ao paciente, porém quando este causa danos ao paciente o chamamos de evento adverso.

“Evento adverso contribui para um dano ao paciente, e pode ser definido como prejuízo temporário ou permanente da função ou estrutura do corpo: física. Emocional ou psicológica, seguida ou não de dor, requerendo uma intervenção profissional” (RUNCIMAM *et al* 2009).

Algumas análises sistemáticas mostraram que 5 á 8% das internações hospitalares estão ligadas a eventos adversos a medicamentos (WINTERSTEIN, *et al*, 2002; BEIJER, *et al*, 2002). Segundo dados do *Institute of Medicine*, dos Estados Unidos, estima-se que um paciente hospitalizado está sujeito a um erro de medicação por dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 2007).

Conhecer os riscos que influenciam os efeitos adversos relacionados aos medicamentos permite a implementação de ações que visam prevenir e melhorar a segurança na utilização dos medicamentos em âmbito hospitalar (BATES, 2007; LEAPE, *et al*, 2002).

“Para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), risco é a probabilidade de ocorrência de um dano, que deve ser proporcional não apenas a probabilidade do evento, mas também a gravidade do dano” (ANVISA, 2010)

O principal papel da vigilância sanitária tem como foco garantir a segurança sanitária, ou seja, gerenciar riscos que possam comprometer a qualidade dos produtos e serviços oferecidos a população (LOPES, 2008).

Diante disso, o gerenciamento de riscos relacionados aos medicamentos denomina-se farmacovigilância, que segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) diz ser:

“a ciência relativa a detecção,avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou os quaisquer problemas relacionados a medicamentos quando estes são liberados para comercialização” (2005).

Diante desses conceitos pode-se dizer que a farmacovigilância analisa a relação risco benefício, dos efeitos do uso de terapias medicamentosas. Tendo como principais eventos a ser monitorados as reações adversas, os problemas relacionados a qualidade que afetam a saúde do paciente, as interações medicamentosas entre outros (DIAS, *et al*, 2007).

## **1.8 Reações Adversas a Medicamentos**

Os sérios defeitos em recém-nascidos causados pela Talidomida em âmbito mundial, nos meados da década de 1960, deram destaque as reações adversas a medicamentos (RAM) fazendo ressurgir a preocupação com a segurança dos medicamentos (PILLANS, 2008). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define RAM como sendo a :

“resposta a um medicamento que é nociva não intencional e que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapêutica ou para modificação de função fisiológica”.

As reações adversas a medicamentos são fatores importantes para mortalidade e morbidade, com taxas que variam de acordo com o sistema de saúde dos países (BOND, *et al*, 2006). Dados de um estudo retrospectivo realizado no Reino Unido com 3.695 pacientes hospitalizados mostrou que 14,7 % apresentaram uma RAM ou mais durante o período de internação. As classes terapêuticas envolvidas foram analgésicos opióides, corticoesteróides sistêmicos, anticoagulantes e antibióticos (DAVIES, *et al*, 2009).

As RAM ainda são pouco investigadas no Brasil o que dificulta o acesso a dados precisos. Porém, alguns estudos como o realizado na clínica médica de um hospital universitário do sul do país que mostrou que ao acompanhar uma coorte de seus pacientes durante a internação verificou que 43% deles apresentaram uma ou mais RAM e os medicamentos mais associados foram os anti-infecciosos e os fármacos que atuam no sistema nervoso central (CAMARGO, *et al*, 2006).

Diante desses problemas surgiu a necessidade de classificar as RAM para facilitar seu estudo. Ao longo dos anos surgiram várias classificações de RAM como a de Rawlins e Thompson, Wills e Brow, Grahame-Smith e Arinson que levavam em consideração as propriedades farmacológicas e as variáveis tempo e dose, não levando em consideração fatores relativos ao indivíduo (idade, sexo) e outros fatores biológicos. Na busca de suprir essas falhas criou-se uma nova classificação, chamada DoTS que tem como princípio agregar as propriedades do fármaco aos aspectos relativos á dose, ao tempo de utilização e a suscetibilidade do indivíduo (CAPUCHO, 2011). É necessário para prevenir

o acontecimento das RAM não só conhecer o sistema de classificação, mas também identificar os fatores de risco que podem levar a ocorrer as RAM colocando em risco a segurança do paciente.

Dentre os principais fatores de risco para RAM destacam-se:

- Idade – são mais frequentes em idosos devido as alterações fisiopatológicas.
- Gênero – neste caso varia de fármaco para fármaco.
- Fatores Farmacogenéticos - diferenças no perfil genético dos indivíduos determinam alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas.
- Insuficiência Hepática e Renal – Reações adversas são frequentes em pacientes com esse tipo de insuficiência.
- Automedicação – Fator importantíssimo para ocorrência das RAM, apesar dos medicamentos livre de prescrição serem classificados como seguros não são isentos de riscos (CAPUCHO 2011.*et al.* 2011).

## 1.9 Erros de Medicação

Alguns autores afirmam que em pacientes hospitalizados os erros de medicação são, na maioria das vezes, ligados a prescrição, seguidos pela administração (BENJAMIM, 2003).

De acordo com a Política Nacional de Medicamentos, Portaria GM nº 3.916/98 a prescrição é definida como:

o ato de definir o medicamento a ser consumido pelo paciente, com a respectiva posologia (**dose, frequência de administração e duração do tratamento**), este ato é expresso mediante a elaboração de uma RECEITA MÉDICA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A prescrição é uma forma de registro e comunicação entre o paciente e os profissionais de saúde que resume o ato médico após consulta, evoluções clínicas e realizações cirúrgicas. É de responsabilidade do profissional médico, ao final de uma consulta, caso necessário, elaborar um plano terapêutico.

Infelizmente essa elaboração não tem recebido a atenção necessária. Um exemplo deste fato é que hoje não se gasta mais do que 5% do tempo reservado ao atendimento, elaborando a prescrição e explicando a farmacoterapia (HREBINIAK, 2005). Na saúde pública isso leva a uma grande dificuldade de controlar doenças crônicas que podem ser controladas através de uma boa orientação como hipertensão arterial e diabetes mellitus, gerando enormes custos em virtude dos erros de prescrição.

Os principais tipos de erros associados a prescrição são:

1. Dose errada
2. Via errada
3. Paciente errado
4. Hora errada
5. Frequência errada
6. Medicamento errado
7. Prescrição ambígua ou ilegível
8. Prescrição de medicamento que causa reação alérgica conhecida
9. Interações medicamentosas

Os erros podem acontecer inesperadamente e são vistos como fatores sistêmicos, porém é necessário desenvolver medidas de prevenção capazes de mudar as condições de trabalho minimizando ou evitando os erros, tratando-se de um efeito adverso o importante é detectar os erros e o que levou a cometê-los.

Ao discutir a prescrição é bastante complicado minimizar sistemicamente os erros, devido à falta de um padrão mundial, ou seja, cada país tem suas regulamentações. Dessa forma, o requisito mais importante é que a prescrição seja legível e clara quanto as orientações, vale ressaltar que a OMS preconiza que para uma boa farmacoterapia é fundamental que as prescrições contenham os dados essenciais.

As principais informações que devem constar em uma prescrição são:

1. Nome e endereço do paciente
2. Nome genérico e a concentração

3. Forma farmacêutica e a quantidade necessária para o tratamento completo
4. Informações quanto ao uso
5. Data da prescrição
6. Nome, endereço e telefone do profissional prescritor.

Diante disso a prescrição eletrônica se tornou uma das ferramentas auxiliares mais utilizadas na tentativa de minimizar os erros entre a equipe multidisciplinar de saúde e o paciente (CAPUCHO, 2011).

### **1.10 Interações Medicamentosas**

Desde a antiguidade o medicamento é usado na intervenção de cuidado a saúde, tendo desde essa época seu potencial de cura associado ao seu potencial de dano. A palavra fármaco (*pharmak*) é de origem grega e significa “aquilo que tem o poder de transladar a natureza” (WEATHERALL, 1990).

Diante das quantidades de mortes causadas pelo o uso do clorofórmio como anestésico, surgiu durante o século XIX a concepção dos medicamentos como causadores de dano. Diante deste e de outros eventos, criou-se nos Estados Unidos uma lei que criou o Food and Drug Administration (FDA), para fiscalizar as indústrias e orientá-las a fornecer dados que comprovassem a segurança dos medicamentos lançados no mercado (GRAHAME-SMITH, D.G.; ARONSON, J.K ,2004).

Com o caso da talidomida na década de 1960 o FDA lançou nos Estados Unidos um programa que visava notificar eventos adversos causados por medicamentos e paralelamente surgiram as primeiras pesquisas que avaliavam parâmetros sobre comercialização, distribuição, dispensação e administração dos medicamentos, alertando a população e os profissionais de saúde quanto aos impactos econômicos e sociais relacionados ao uso inadequado dos medicamentos (Organização Mundial de Saúde 1977).



Diante desses acontecimentos surgiu a necessidade de investigar questões quanto ao uso inadequado e indeterminado dos medicamentos, os eventos adversos e interações relacionadas à farmacoterapia.

A problemática quanto ao uso dos medicamentos incluem os eventos adversos, o uso inadequado e a falha terapêutica (WHO, 2002). Diante dessa problemática podemos incluir as interações medicamentosas.

Em 1984 foi documentada na literatura a primeira interação medicamentosa ocorreu nos Estados Unidos quando um paciente de 18 anos usuário de inibidores da monoaminooxidase ao dar entrada no setor de emergência foi medicado com meperidina e veio a óbito em poucas horas devido a uma depressão ativa no sistema nervoso central (ASCH, D. A.; PARKER, R. M, 1988).

As interações medicamentosas são definidas como:

“Alterações nos efeitos farmacológicos esperados em decorrência, principalmente, de modificações em sua farmacocinética e/ou farmacodinâmica. A ingestão concomitante de outro medicamento, o consumo de alimentos ou fatores intrínsecos relacionados ao paciente (idade, obesidade, patologias, etc.) representam possíveis causas dessas interações. Embora em alguns casos, os resultados dessas combinações sejam benéficos, mais freqüentemente as interações medicamentosas são indesejáveis e prejudiciais ao indivíduo” (ABRAMS 2006).

Segundo Monteiro, Marques, Ribeiro (2007) as interações é um evento inevitável, porém argumentam que existem fatores determinantes para ocorrência das interações que não podem ser evitados, daí a possibilidade de confundi-las com RAM, quanto a esses fatores os evitáveis estão ligados ao uso inadequado de medicamentos e os inevitáveis as condições intrínsecas do paciente.

### **1.10.1 Classificação das Interações Medicamentosas**

As interações medicamentosas podem ser reais ou potenciais: são consideradas reais as que por sinais, sintomas e monitoramento laboratorial comprovam um aumento ou uma redução de um fármaco devido a ação de outro (TATRO, 2006). As potenciais ocorrem, quando na administração concomitante de medicamentos, existe a possibilidade de um alterar o efeito do outro, neste caso depende-se de um conjunto de fatores. Por conta disso, a maioria dos estudos envolvendo interações estudam as potenciais (OGA, BASILE e CARVALHO, 2002) .

Podem ser classificadas também em farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As farmacocinéticas alteram parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. As que modificam a absorção estão ligadas a mecanismos de correntes de alterações da motilidade gastrointestinal, formação de quelatos e precipitados, modificações no pH do trato gastrointestinal entre outros. Vários medicamentos podem alterar mais de um parâmetro farmacocinéticos e geralmente um intervalo considerável entre a administração dos medicamentos pode evitar interações (BACHMANN, *et al.* , 2006).

Podemos ter várias consequências dessas interações, como aumento de concentração do fármaco elevando seu efeito, risco de toxicidade, comprometimento da sua eficácia terapêutica entre outros (CAPUCHO, 2011).

As interações que alteram a distribuição atuam no mecanismo de ligação do fármaco as proteínas plasmáticas e a concentração livre. Desta forma um fármaco com maior afinidade pela proteína pode deslocar um outro fármaco com menor afinidade, aumentando sua concentração livre (TATRO, 2006).

Quanto ao metabolismo as alterações desse tipo de interação são oriundas do aumento ou da diminuição da velocidade de biotransformação aumentando ou diminuindo a concentração dos fármacos e da atividade farmacológica. A principal via de metabolismo utilizada pela maioria dos fármacos e também a que está relacionada a maioria das interações é a oxidação de fase I, envolvendo especificamente enzimas do citocromo P450 - CYP (GOODMAN, HARDMAN e LIMBIRD, 2007).

A fase de excreção envolve as vias de eliminação dos fármacos como rim, fígado, pulmão e intestino, as interações causadas nesse parâmetro destaca mecanismos que relacionam o efeito do fármaco sobre a secreção tubular, alterações no pH urinário, podendo afetar a excreção dos fármacos e influenciando em suas concentrações séricas (BACHMANN, *et al.*, 2006). As interações farmacodinâmicas ocorrem a nível de receptores, influenciando no efeito final dos fármacos, e são conhecidas como interações agonistas e antagonistas, na maioria das vezes o mecanismo de ação que envolvem essas interações são desconhecidos (OGA, BASILE e CARVALHO, 2002).

Existem vários fatores de riscos associados a ocorrência da interações medicamentosas, estes podem ser agrupados em três grupos, sendo eles os relacionados a prescrição médica, aos pacientes e aos medicamentos. Dentre os relacionados a prescrição médica é necessário uma atenção especial aos pacientes hospitalizados, pois além da complexidade do quadro clínico estes pacientes são submetidos a uma terapia medicamentosas com elevado número de medicamentos (EGGER, DREWE e SCHLIENGER, 2002; KOHLER, *et al.*, 2000).

Nos pacientes os principais fatores estão relacionados a idade, fatores genéticos, patologia e principalmente a polimedicação, que apresenta-se como um fator determinante para o desenvolvimento das interações. Vários estudos mostram que o número de medicamentos está ligado diretamente com a ocorrência das interações.

Pacientes que utilizam cinco medicamentos tem 50% de probabilidade de ocorrência de uma interação medicamentosa. Quando o número de medicamentos aumenta para sete essa probabilidade passa a ser de 100% (DELAFUENTE, 2003).

Quanto aos medicamentos, destacam-se suas propriedades como inibidor e indutor enzimático, além da sua margem terapêutica, esses fatores favorecem a ocorrência das interações (BACHMANN, *et al.*, 2006).

Diante dos riscos envolvidos na ocorrência das interações, surgiu a necessidade de classifica-las quanto ao grau de severidade. São consideradas

de maior gravidade as que podem causar danos permanentes e colocam em risco a vida do paciente. As moderadas são as capazes de causar alguma deterioração do quadro clínico do paciente, levando a uma hospitalização ou ao aumento do período de internação. As de menor gravidade tem efeitos pequenos que muitas vezes podem passar despercebidos e na maioria das vezes não alteram a farmacoterapia não exigindo tratamento complementar (TATRO, 2006).

Existem outros tipos de classificação, o FDA usa a ABCDX, em que a classificação A é a menos perigosa e a X a mais perigosa e potencialmente letal. Além dessas classificações as interações podem ser classificadas quanto ao tempo de instalação (rápida ou retardada), em relação a documentação (provável, estabelecida, possível, improvável), entre outras.

Desta forma a descrição da classificação das interações medicamentosas deve apresentar o efeito da interação, o mecanismo pelo qual ocorre, uma discussão sobre sua importância clínica e a bibliografia (CAPUCHO, 2011).

Hoje existe disponível no mundo base de dados para consultas das interações, que permitem avaliar as prescrições cruzando seus dados e mostrando se ocorre ou não a existência de interações, facilitando o trabalho dos profissionais. *Lexi-comp®* e *Micromedex®* são exemplos de bases que permitem analisar as interações (CAPUCHO, 2011).

### **1.10.2 Interações Medicamentosas no paciente Oncológico**

No tratamento dos pacientes oncológicos são utilizados inúmeros fármacos dentre eles: os com intuito paliativo, suplementos alimentares, vitaminas, drogas antineoplásicas específicas e inespecíficas. Levando em consideração o estado patológico do paciente, a idade e as várias comorbidades que acometem esses pacientes e a utilização em média de 04 (quatro) medicamentos não oncológicos.

Assim, é de extrema importância que os médicos que acompanham esses pacientes tenham conhecimento das possíveis interações

medicamentosas que possam causar prejuízos quando associadas às drogas antineoplásicas. Os quimioterápicos estão dentre as poucas classes terapêuticas que apresentam índice terapêutico estreito e grande potencial de causar efeitos adversos, isso é justificável pela toxicidade não específica que ele é capaz de causar as células, o que faz com que pacientes tratados com quimioterapia estejam sujeitos a diversas toxicidades que podem ser peculiar a um antineoplásico ou a todos eles. A cada prescrição de um novo medicamento o médico deve ter conhecimento dos medicamentos utilizados pelo paciente e optar por medicamentos que não intensifiquem alguma toxicidade já existente ou que não interaja com os medicamentos em uso (GAUI, 2010).

Além dos medicamentos utilizados na terapia de suporte deve-se ter um cuidado todo especial com os fitoterápicos, pois a maioria dos pacientes omitem o uso deles durante o tratamento com quimioterápicos e outros medicamentos. Acredita-se que, em alguns casos, as falhas do tratamento com quimioterápico estejam ligadas a essas interações. Os principais efeitos envolvidos nessas interações promovem o aumento ou a diminuição do potencial citotóxico do quimioterápico e o aumento dos efeitos colaterais (FUKUMASU, 2008).

### **1.10.3 Interações Medicamentosas Com Antimicrobianos**

Na prática clínica é muito comum a prescrição de antimicrobianos, sendo que muitas vezes esses medicamentos são usados em associação que podem ser perigosas ou inativar seus efeitos. Nos hospitais atualmente eles estão entre os fármacos mais prescritos, estima-se que dos pacientes internados 25% à 35% utilizam antimicrobianos para tratamento das infecções ou profilaxia (SANTOS, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

A iatrogenia, decorrente do uso de antimicrobianos, é com frequência inevitável, já que ocorre como resultado de ações irritantes ou tóxicas inerentes ao medicamento ou de manifestações de hipersensibilidade do hospedeiro, ou, ainda de alterações biológicas e metabólicas que se operam no paciente

devido ao antibiótico em uso. Desta forma, o emprego dessas substâncias envolve, sempre, o risco do surgimento de um efeito adverso de maior ou menor gravidade (TAVARES *et al.*, 2007).

Vale ressaltar que o uso inadequado dos antibióticos pode levar o aparecimento da resistência bacteriana e reações adversas que aumentam o período de internação elevando os custos do tratamento. Pacientes internos costumam ser expostos a protocolos de tratamento que utilizam antimicrobianos ou associação deles (LOURO, 2007; WANNMACHER, 2004; CASTRO, 2002).

Muitas vezes é necessário o uso dessas associações para obter o sucesso terapêutico e minimizar as possibilidades de desenvolvimento da resistência bacteriana. Porém deve-se levar em consideração que é um fator significativo para o desenvolvimento de interações medicamentosas de gravidade maior. Esse fato é preocupante e pede uma atenção especial da equipe multidisciplinar de saúde que estão envolvidos no processo de cuidado de pacientes internados, visto que a ocorrência dessas interações medicamentosas pode inviabilizar a farmacoterapia e causar sérios danos ao pacientes colocando em risco suas vidas (NÓBREGA, 2012).

Diante desses fatos observa-se que é muito escasso o conhecimento sobre as interações medicamentosas com os antimicrobianos e seus efeitos, além de poucos recursos empregados na monitorização dos efeitos que o uso desses medicamentos provoca nos pacientes.



## **ARTIGO**

**Este Artigo será enviado à Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (SBRAFH) para posterior publicação.**



**PERFIL DAS PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS  
COM ANTIMICROBIANOS EM PRESCRIÇÕES HEMATOLÓGICAS DE UM  
HOSPITAL ONCOLÓGICO**

PROFILE OF THE MAIN POTENTIAL DRUG INTERACTIONS WITH  
ANTIMICROBIAL PRESCRIPTIONS IN A HAEMATOLOGICAL ONCOLOGY  
HOSPITAL

PERFIL DE LAS PRINCIPAIS INTERACCIONES POTENCIALES CON  
MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
HEMATOLÓGICA

**RESUMO**

**Objetivos:** o objetivo do estudo foi avaliar, a partir de prescrições médicas do setor de hematologia de um hospital oncológico do estado da Paraíba, a existência de interações medicamentosas potenciais, quantificá-las e classificá-las quanto ao seu grau de severidade, traçando dessa forma o perfil das prescrições do setor.

**Métodos:** Estudo de caráter descritivo e retrospectivo, em que foram avaliadas 97 prescrições do setor de hematologia, sendo estas digitalizadas. De pacientes acima de 18 anos, ambos os sexos, avaliadas entre os meses de abril de 2012 a abril de 2013, que continham dois ou mais medicamentos sendo um deles um antimicrobiano. Para análise das IMs potenciais foram utilizadas a base de dados Micromedex® e Medscape® e dados da literatura.

**Resultados:** Foram prescritos no período avaliado 96 diferentes tipos de medicamento, média de  $14,9 \pm 3,6$  por prescrição. As 149 IMs observadas nas prescrições foram classificadas quanto ao grau de gravidade em contra-

indicada (2), maiores (77), moderadas (65) e menor (5) e ocorreram entre os antimicrobianos e antimicrobianos e outras classes.

**Conclusão:** Este estudo contribui para o delineamento do perfil da farmacoterapia utilizada no setor de hematologia, demonstrando que ele há uma elevada incidência de interações medicamentosas potenciais em prescrições. Que podem inviabilizar a terapêutica e causar sérios danos a saúde do paciente.

**Descritores:** Interações de medicamentos, prescrições, hematologia, antimicrobianos.

## ABSTRACT

**Objectives:** The aim of the study was to evaluate the prescriptions from the of the hematology division at an oncology hospital in the state of Paraíba the existence of potential drug interactions, quantify them and classifies them according to their degree of severity, thus tracing the profile of the requirements of the sector.

**Methods:** A descriptive, retrospective study, which evaluated 97 prescriptions sector hematology, these being scanned. In patients over 18 years, both sexes, dispensed between the months of April 2012 to April 2013, containing two or more medications one being an antimicrobial. To analyze the potential IMs were used the database Micromedex ® and Medscape ® and literature data.

**Results:** We evaluated period prescribed in 96 different types of medication, mean  $14.9 \pm 3.6$  per prescription. The 149 IM observed in prescriptions were classified according to the degree of severity in contraindicated (2) larger (77),

moderate (65) and lower (5) and occurred between antimicrobials and antimicrobial and other classes.

**Conclusion:** This study contributes to the design of the profile of pharmacotherapy used in the hematology division, demonstrating that it is a high incidence of potential drug interactions in prescriptions. That may hinder therapy and cause serious damage to the patient's health.

**Descriptors:** Drug interactions, prescriptions, hematology, antimicrobial

## RESUMEM

**Objetivos:** El objetivo del estudio era de las prescripciones de la división de hematología de un hospital de oncología en el estado de Paraíba la existencia de interacciones potenciales con medicamentos, cuantificarlos y clasificarlos en función de su grado de severidad, trazando así el perfil de los requerimientos del sector.

**Métodos:** A, estudio descriptivo retrospectivo que evaluó 97 recetas hematología sector, éstos están escaneando. En pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, dispensado entre los meses de abril 2012-abril 2013, que contiene dos o más fármacos uno es un antimicrobiano. Para analizar el potencial IM se utiliza la base de datos Micromedex ® y Medscape ® y datos de la literatura.

**Resultados:** Se plazo fijado en 96 tipos diferentes de medicamentos evaluados, con una media  $14,9 \pm 3,6$  prescrição. El 149 IM observada en las prescripciones fueron clasificados según el grado de severidad en contraindicado (2), superior (77), moderada (65) e inferior (5) y se produjeron entre antibióticos y antimicrobianos y otras clases.

**Conclusión:** Este estudio contribuye al diseño del perfil de la farmacoterapia se utiliza en la división de hematología, lo que demuestra que se trata de una alta incidencia de interacciones potenciales con medicamentos de prescripción. Esto puede dificultar la terapia y causar graves daños a la salud del paciente.

**Descriptores:** Interacción con otros medicamentos, recetas, hematología, antimicrobiano.

## INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade o medicamento é usado na intervenção de cuidado a saúde, tendo desde essa época seu potencial de cura associado ao seu potencial de dano<sup>(1)</sup>. Diante da quantidade de óbitos relacionados a problemas com medicamentos surgiu durante o século XIX a concepção dos medicamentos como causadores de dano.

Em função desses acontecimentos observou-se a necessidade de direcionar os estudos para investigar questões quanto ao uso inadequado e indeterminado de medicamentos, os efeitos adversos e as interações medicamentosas. Estas são definidas como alterações do efeito farmacológico esperado, quando medicamentos são administrados concomitantemente com outro medicamento ou alimento, modificando sua farmacocinética e/ou sua farmacodinâmica. As interações farmacocinéticas alteram parâmetros relacionados à absorção, distribuição, metabolismo e excreção, enquanto as farmacodinâmicas ocorrem a nível de receptores, influenciando no efeito final do fármaco<sup>(2)</sup>.

Existem vários fatores de riscos associados à ocorrência das interações medicamentosas, estes podem ser agrupados em três grupos, sendo eles os relacionados a prescrição médica, aos pacientes e aos medicamentos<sup>(3,4)</sup>.

Os fatores citados anteriormente estão correlacionados também aos pacientes oncológicos, os quais têm em seu tratamento inúmeros fármacos que abrangem os com intuito paliativo, suplementos alimentares, vitaminas, drogas antineoplásicas específicas e inespecíficas<sup>(5)</sup>. Deve-se levar em consideração o

estado patológico do paciente, a idade e as várias comorbidades que acometem esses pacientes além da utilização de medicamentos não oncológicos. Dentre esses medicamentos, os que são utilizados frequentemente são os antimicrobianos que tem como objetivo o uso profilático além de minimizar as possibilidades de desenvolvimento da resistência bacteriana.

Na prática clínica é muito comum a prescrição de antimicrobianos, muitas vezes esses medicamentos são usados em associação que podem ser perigosas ou inativar seus efeitos <sup>(6,7)</sup>. O emprego dessas substâncias envolve, sempre, o risco do surgimento de um efeito adverso de maior ou menor gravidade <sup>(8)</sup>.

O uso inadequado dos antimicrobianos pode levar o aparecimento da resistência microbiana e reações adversas que aumentam o período de internação elevando os custos do tratamento <sup>(9,10,11)</sup>.

Devido a escassez de conhecimento sobre as interações medicamentosas, os efeitos que essa classe terapêutica promove e poucos recursos empregados na monitorização do uso desses medicamentos esse trabalho teve como objetivo abordar o perfil dessas interações das prescrições do setor de hematologia de um hospital oncológico.

## **CASUÍSTICA E METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo transversal descritivo e retrospectivo desenvolvido no Hospital Oncológico do Estado da Paraíba com atendimento vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e convênios.

A pesquisa foi realizada através da análise das prescrições médicas diárias de pacientes internos no Setor de Hematologia no período de abril de 2012 à abril de 2013. Após análise das listas dos pacientes internos no setor neste período localizou-se o número de atendimento de cada paciente no hospital através do qual foi localizado as prescrições no sistema de processamento de dados da Instituição, o MV.

Para desenvolvimento da pesquisa, foram utilizadas as prescrições médicas sendo adotados os seguintes critérios de inclusão: ter idade igual ou superior a 18 anos, ser paciente advindo do SUS, está internado no setor de hematologia e apresentar prescrições que continham dois ou mais medicamentos sendo pelo menos um deles um antimicrobiano. Foram excluídas as prescrições de pacientes com idade menor que 18 anos, internados no setor de convênio e os quais as prescrições não apresentavam no mínimo dois medicamentos sendo um deles um antimicrobiano.

Foram identificadas mais de uma prescrição por paciente, porém essas eram de dias distintos devido ao longo período de tempo de internação do paciente no setor.

Selecionou-se 97 prescrições, onde os dados necessários à pesquisa foram transcritos para formulários estruturados e individuais desenvolvidos exclusivamente para este estudo. Foram coletadas as seguintes informações: sexo, idade, tipo de leucemia e quantidade de medicamentos prescritos.

Para análise das interações medicamentosas potenciais envolvendo os antimicrobianos, foram utilizadas como fontes bibliográficas a base de dados Micromedex® na versão 2.0 disponível no endereço eletrônico [www-micromedexsolutions-com.ez15.periodicos.capes.gov.br](http://www-micromedexsolutions-com.ez15.periodicos.capes.gov.br), MEDSCAPE® disponível no

endereço eletrônico [www.medscape.com.br/reference.medscape.com/drug-interactionchecker](http://www.medscape.com.br/reference.medscape.com/drug-interactionchecker), e também através da literatura.

Procurou-se classificar as IMs quanto à gravidade em maior, moderada e menor, avaliando desta forma seu impacto sobre o paciente. Assim, uma IM foi considerada maior quando podia ameaçar a vida do paciente, sendo o risco maior que o benefício; moderada quando podia resultar em uma exacerbação da condição do paciente requerendo ou não uma alteração da terapia; e menor quando não requeria maior alteração na terapia visto que grande parte não provocava alteração no estado clínico dos pacientes <sup>(12)</sup>.

A pesquisa foi aprovada junto ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos sob o número de protocolo CEP/CCS nº 0213/13.

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística descritiva e de porcentagem no Microsoft Office Excel 2007, sendo os resultados expressos em tabelas e as médias seguidas de  $\pm$  o desvio padrão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra compreendeu prescrições de 97 usuários com período de permanência igual ou superior a 24 horas no setor de hematologia por complicações associadas ao tipo de leucemia. Trata-se de um grupo altamente heterogêneo, em uso de polifarmácia o que aumenta a probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas. Assim, foi verificado que 20,61% eram do sexo feminino o que corresponde a (n = 20) e 79,38% do sexo masculino o que corresponde a (n = 77). Um total de 1484 medicamentos



prescritos, totalizando um total de 96 classes de medicamentos prescritos no período, onde foram encontradas 149 interações medicamentosas (Tabela 1).

A faixa etária variou de 19 a 85 anos, com média de  $45.86 \pm 20,36$  anos, estando 32% dos pacientes acima dos 60 anos, o que condiz com as características dos pacientes com leucemia mieloide aguda, que pode acometer indivíduos de qualquer idade, mas geralmente acomete adultos com mais de 60 anos, sendo bem mais comum ao sexo masculino do que ao feminino. E com leucemia linfoblástica aguda que apresenta uma maior frequência em 2 faixas etárias, sendo elas entre 2 a 5 anos de idade, voltando a aparecer após os 60 anos<sup>(13)</sup>. Nos adultos acima dos 60 anos a incidência é de 1/100.000 habitantes por ano, sendo mais frequente em homens do que em mulheres<sup>(14)</sup>.

Tabela 1 – Dados Demográficos do grupo de estudo do setor de Hematologia, avaliadas de abril de 2012 a abril de 2013.

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Total de Prescrições	97
Homens	77
Mulheres	20
Idade em Anos (média $\pm$ desvio padrão)	$45,7 \pm 20,4$
Total de Medicamentos Prescritos	1484
Classe de Medicamentos Prescritos	96
Medicamentos por prescrição (média $\pm$ desvio padrão)	$14,9 \pm 3,36$
Total de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrição	149

Foi prescrito um total de 1484 medicamentos, cada usuário investigado recebeu dentre 7 a 22 medicamentos, com média de  $14,9 \pm 3,6$  (Tabela 2). Sabe-se que pela alta complexidade da leucemia os pacientes do estudo necessitam de um número elevado de medicamentos, o que aumenta a exposição das prescrições apresentar interações medicamentosas potenciais, o que os deixam mais vulneráveis a ocorrência de eventos adversos a medicamentos<sup>(15,16)</sup>.

Tabela 2 – Distribuição do número de medicamentos por prescrição.

Medicamentos por prescrição		Prescrição	
		Número	% (97)
7 a 12		21	21,65%
13 a 18		60	61,86%
19 a 22		16	16,50%

Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
14,9	3,36	7	22

Durante e após a quimioterapia neoplásica são utilizados vários protocolos de tratamento farmacológico para pacientes com leucemia, que envolvem inúmeros medicamentos, especialmente na terapia de suporte. Desta forma é comum, a prescrição concomitante de vários medicamentos de classes terapêuticas diferentes, que visam erradicar células malignas, minimizar reações colaterais, prevenir e tratar complicações, proporcionando maior conforto e menor risco de morte ao paciente<sup>(17)</sup>.

Foram utilizados medicamentos de diversas classes terapêuticas como anti-neutropênico, antimicrobianos, antieméticos, analgésicos, entre outros. Os mais comumente prescritos foram dipirona, ondansetron, omeprazol, hidrocloridona, tramal, nistatina, sulfametazol+trimetropim que, invariavelmente, são necessários e por isso são prescritos concomitantemente em algum momento do tratamento, o que eleva o potencial para a ocorrência de interações medicamentosas (Tabela 3).

Tabela 03 – Distribuição dos principais fármacos prescritos no setor de hematologia.

<b>Principais fármacos prescritos</b>	<b>N</b>	<b>% (97)</b>
Dipirona	95	97,94%
Ondansetron	95	97,94%
Omeprazol	93	95,87%
Hidrocloridona	73	75,23%
Tramal	70	72,16%
Nistatina	69	71,13%
Sulfametazol+trimetropim	67	69,07%
Dexclorfeniramina	66	68,04%
Captopril	56	57,73%
Vancomicina	53	54,64%
Filgrastima	50	51,55%
Fluconazol	49	50,51%
Dimenidrato	42	43,30%
Dimeticona	34	35,05%
Cefepime	31	31,96%
Escina gel	29	29,90%
Aciclovir	25	25,77%
Alopurinol	25	25,77%
Anfotericina B	24	24,74%
Dexametasona	23	23,71%

Considerando toda a amostra foram prescritos 386 antimicrobianos, observou-se uma média de  $4,49 \pm 2,87$  por prescrição, tendo sido prescrito no mínimo 1 e no máximo 8 antimicrobianos por prescrição (Tabela 4). Destaca-se que 96,90 % das prescrições, apresentaram dois ou mais fármacos antimicrobianos prescritos, o que demonstra que esse tipo de prática de associação de antimicrobianos é comumente utilizada na prática clínica, tendo em vista que em tal meio é, em muitos casos justificada para obter o sucesso terapêutico, minimizar a probabilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana.

Tabela 4 – Classificação dos antimicrobianos prescritos aos pacientes do setor de hematologia.

Classe	Fármaco	Paciente	
		N	%
<b>Farmacológica</b>			
<b>Antibacterianos</b>	Amicacina	7	7,21%
	Cefalexina	1	1,03%
	Cefalotina	3	3,09%
	Cefepime	31	31,95%
	Ceftazidima	8	8,24%
	Ceftriaxona	1	1,03%
	Ciprofloxacino	8	8,24%
	Levofloxacino	1	1,03%
	Meropenem	22	22,68%
	Mupirocina	3	3,09%
	Sulfametazol+trimetropim	67	69,07%
	Teicoplanina	2	2,06%
	Vancomicina	53	54,63%
<b>Antifúngicos</b>	Anfotericina B	24	24,72%
	Cetoconazol+betametoza+neomicina	4	4,12%
	Fluconazol	49	50,51%
	Nistatina	69	71,13%

<b>Antiviral</b>	Aciclovir	25	25,77%
<b>Antiparasitário</b>	Metronidazol	7	7,21%
<b>Anti-helmíntico</b>	Albendazol	3	3,09%

As classes de antimicrobianos mais prescritas foram os antibióticos e os antifúngicos.

O antibacteriano mais prescrito foi o sulfametazol+trimetropim 69,07%, esse dado é justificado pelo uso desse medicamento como medida profilática para *Pneumocystis carinii*, em pacientes hematológicos. É de fundamental importância muitas vezes o uso da profilaxia em algumas situações clínicas, porém é necessário avaliar a necessidade, pois em alguns casos pode se tornar ineficaz e prejudicial. A utilidade da profilaxia é limitada a ação de um fármaco contra um microorganismo específico, além disso deve-se considerar o risco do paciente contrair a infecção e avaliá-lo em relação a toxicidade, ao custo, a inconveniência e ao risco de superinfecção<sup>(18)</sup>.

O antifúngico mais prescrito foi a nistatina, também utilizada de forma profilática na candidíase oral, visto que os pacientes da hematologia são imunossuprimidos e tem grande risco de desenvolver infecção fúngica.

Quanto a via de administração escolhida para cada antimicrobiano prescrito, a mais utilizada foi a via oral (53,10%), seguida da intravenosa (43,26%), diante desses dados e apesar da gravidade do quadro clínico que muitos pacientes apresentam e da necessidade de uma via rápida para que os efeitos farmacológicos sejam imediatos, os resultados diferem dos estudos realizados em UTI, onde a via de administração mais usada para antimicrobianos é a intravenosa<sup>(19,20)</sup>.

Verificou-se a presença de potenciais interações medicamentosas em decorrência do uso concomitante de antimicrobianos, como do uso destes com outras classes terapêuticas (Tabela 5). Diante dos resultados destacam-se as IMs de gravidade maior que ocorreu em 51% das prescrições. Faz-se necessário uma ênfase a essa categoria de IMs, uma vez que os efeitos resultantes pode levar o paciente a óbito.

Tabela 5 – Classificação das interações medicamentosas potenciais envolvendo uso concomitante de antimicrobianos e destes com outras classes terapêuticas.

IM potencial	Prescrições		Gravidade	Efeito
	N	%		
Fluconazol+omeprazol	51	34,23%	Moderada	↑ das concentrações plasmáticas do omeprazol
Sulfametoxazol e trimetropima+fluconazol	44	29,53%	Maior	↑ o risco de cardiotoxicidade
Sulfametoxazol e trimetropima+fluoxetina	10	6,71%	Maior	↑ o risco de cardiotoxicidade
Ciprofloxacino+ondansetron	7	4,70%	Maior	↑ o risco de cardiotoxicidade
Fluconazol+prednisona	5	3,35%	Moderada	↑ os efeitos tóxicos da prednisona
Fluconazol+desogestrel e etinilestradiol	5	3,35%	Menor	↑ dos riscos dos efeitos adversos do etinilestradiol
Ciprofloxacino+fluconazol	3	2,01%	Maior	↑ o risco de cardiotoxicidade
Ciprofloxacino+dexametasona	3	2,01%	Moderada	↑ do risco de ruptura de tendão
Ciprofloxacino+hidrocortisona	3	2,01%	Moderada	↑ do risco de ruptura de tendão
Ciprofloxacino+insulina humana	3	2,01%	Maior	↑ do risco de hiperglicemia ou hipoglicemia
Sulfametoxazol e trimetropima+leucovorina cálcica	3	2,01%	Maior	↑ da taxa de falha do tratamento
Amicacina+vancomicina	3	2,01%	Maior	↑ do risco de ototoxicidade e ou nefrotoxicidade
Teicoplanina+anfotericina B	2	1,34%	Contraindicada	↑ do risco de ototoxicidade e ou nefrotoxicidade
Ciprofloxacino+besilato de anlodipino	1	1,15%	Maior	↑ o risco da cardiotoxicidade
Levofloxacino+fluconazol	1	1,15%	Maior	↑ o risco da cardiotoxicidade
Levofloxacino+gluconato de cálcio	1	1,15%	Moderada	↓ da eficácia da levofloxacina
Levofloxacino+prednisona	1	1,15%	Moderada	↑ do risco de ruptura de

Ceftazidima+desogestrel e etinilestradiol	1	1,15%	Moderada	tendência ↓ da eficácia contraceptiva
Fluconazol+amitriptilina	1	1,15%	Maior	↑ o risco da cardiotoxicidade
Sufametoxazol e trimetoprima+amitriptilina	1	1,15%	Maior	↑ o risco da cardiotoxicidade

Constatou-se a ocorrência de IMs em decorrência do uso concomitante de antimicrobianos e deles com outras classes terapêuticas.

Após análise das Interações Medicamentosas Potenciais destaca-se a presença de um tipo de interação classificada como contraindicada e de onze tipos de interações classificadas como gravidade maior, sendo esta última que corresponde à 51% do total de interações encontradas <sup>(12,21)</sup>.

Esta evidência merece destaque visto que nestas categorias de IMs os efeitos resultantes são letais, ou de tamanha intensidade que chegam a causar danos permanentes ao paciente <sup>(2)</sup>.

Diante da gravidade dos pacientes com leucemia, muitas vezes é indispensável o uso concomitante de antimicrobianos e de outros medicamentos utilizados na terapia de suporte que possam expor o paciente a IMs, desta forma recomenda-se a verificação da existência de IMs, além de analisar e monitorar os possíveis efeitos que estas podem causar. O que implica em um acompanhamento criterioso dos pacientes submetidos a tal esquema terapêutico <sup>(20)</sup>.

## CONCLUSÃO

Diante dos resultados encontrados, conclui-se que a prescrição de antimicrobianos é uma prática recorrente no setor de hematologia, onde muitas vezes é necessário a associação entre os mesmos visando o sucesso

terapêutico, e a diminuição das possibilidades de resistência bacteriana. Mais de 50% das prescrições apresentaram significativo potencial para IMs de gravidade maior. Tal fato é preocupante e requer um cuidado especial no processo de cuidado dos pacientes com leucemia, uma vez que a ocorrência de tais interações podem, além de inviabilizar a farmacoterapia, levar o paciente a óbito. Esses resultados mostram a importância da integração dos profissionais médicos e farmacêuticos no acompanhamento do esquema terapêutico visando diminuir a ocorrência de IMs.

Ainda conclui-se que é necessário novos estudos utilizando prontuários para que possa verificar o aprazamento de medicamentos, a evolução do quadro do paciente, além da monitorização de todos os efeitos que apareçam durante o tratamento, fundamentando a real ocorrência dessas interações.

## REFERÊNCIAS

1. Weatherhall M. In search of a cure: A history of pharmaceutical Discovery. Oxford: *Oxford University Press*, 1990:16.
2. Oga S, Basile AC, Carvalho FM. Guia *Zanini-Oga de interações medicamentosas*. 7ª Ed. São Paulo: Atheneu. 2002.
3. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003,58(11): 773-777.



4. Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2000,38, (11): 504-513.
5. Gauí MFD. Interações medicamentosas no paciente oncológico. *Revista Onco*, artigo 1, ed. 1. Disponível em: <[www.revista.com.br/wp-content/uploads/2010/11/artigo1-edicao1.pdf](http://www.revista.com.br/wp-content/uploads/2010/11/artigo1-edicao1.pdf)>. Acesso em: 17 ago. 2013.
6. Santos EF. Padrões da utilização de antibacterianos em três Unidades de Terapia Intensiva do Distrito Federal. [tese]. Brasília: *Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília*, 2007.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 2616, de 12 maio de 1998. Controle de Infecção Hospitalar. *Diário Oficial da União*, 12 de maio de 1998.
8. Tavares W, et al. *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. 1ª Ed. São Paulo: Atheneu, 2007.
9. Louro E, Romano NS, Riberio LE. Adverse events to antibiotics in inpatients of a university hospital. *Rev Saúde Pública*. 2007, 41 (6): 1042-1048.
10. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*. 2004, 1 (4): 1-6.
11. Castro M S, Pilger D, Ferreira MBC, et al. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. *Rev. Saúde Pública*. 2002, 36 (5): 553-558.
12. MICROMEDEX® *Healthcare Series* 2013. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 30 jun 2013.
13. Beutler E, et al. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; pp:1141-61.

14. Fauci A, et al. *Principios de medicina interna*. 4a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998. p. 781-92.
15. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: A comparative study of intensive care and general care units. *Critical Care Medicine*, August 1997, 25 (8): 1289-1297.
16. Kane-Gill SL, Jacobi J, Rothschild JM. Adversr drug events in intensive care units: Risk factors, impact, and the role of team care. *Critical Care Medicine* 2010, 38,(6) (Suppl).
17. Secoli SR, Padilha KG. Polifarmácia em Leucemia Mielóide Aguda: administração e interação de medicamentos. *Prática Hospitalar*,2005, 7,(37).
18. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg E. A. *Microbiologia Médica*. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.524.p.
19. Lima REF. Interações Medicamentosas potencias em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário do Ceará (Dissertação de Mestrado).Ribeirão Preto, 2007.
20. Nóbrega RC, Batista LM, Ribeiro NKR. Perfil de utilização de anti-infecciosos e intetações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. São Paulo 2012, 3, (3): 28-32.
21. MEDSCAPE®. *Multi-Drogas: Checker Interação* 2013. Disponível em: <reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. Acesso em: 02 ago 2013.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS

ABRAMS, Anne Collins. Farmacoterapia clínica: princípios para prática de enfermagem. 7ª Ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2006.

ASCH, D. A.; PARKER, R. M. The Libby Zion case. **N Engl J Med**. V.318, n.12, p. 771-75,1988.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMAS E LEUCEMIA. Tratamento LLA. Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/pagina/tratamento-lla>>. Acesso em: 17 ago. 2013.

ANVISA. Resolução – RDC n. 2, de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. **Brasília: DOU n. 17**, seção1, de 26 de janeiro de 2010a.

BACHMANN, K A; LEWIS, J. D.; FULLER, M. A.; BONFIGLIO, M. F. Interações Medicamentosas. 2ª Ed. São Paulo: **Manole**, 2006. p. 887.

BAIN. B. J. Diagnosis from the blood smear. **N Engl J Med**. 2005; 353 (5). p. 498-507.

\_\_\_\_\_. Diagnóstico em Leucemias. 2 ed. Rio de Janeiro: **Revinter**, 2003.

BATES, D. W. Preventig medication errors: a summary. **Am J Health System Pharm**. 2007; 64(14): S4-S9.

BEIJER, H. J. M.; DE BLAEY, C. J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observation studies. **Pharm World Sci**. 2002; 24: 46-54.

BENJAMIN, D. M. Reducing medication errors and increasing patient safety: **case studies in clinical pharmacology**. 2003. p. 768-83.

BEUTLER,E. et al. Williams Hematology. 6th ed. New York: **McGraw-Hill**, 2001; pp:1141-61.

BOND, C. A.; RAEHL, C. L. Adverse drug reactions in United States hospitals. **Pharmacotherapy**. 2006; 26(5): 601-8.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. **Brasília: Anvisa**; 2010.

CAMARGO, A. L.; CARDOSO, F. M. B.; HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **Eur J Clin Pharmacol**. 2006; 62: 143-9.

CAPUCHO, H. C.; CARVALHO, F. D.; CASSIANI, S. H. B. Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. São Paulo: **Yendis**, 2011.

CASTRO, M. S. *et al.* Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. **Rev. Saúde Pública**. 2002, 36 (5): 553-558.

DAVIES, E. C. *et al.* Advers e drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. **PLoS ONE**. 2009; 4(2): e 4439.

DELAFLUENTE, J. C. Understanding and preventing drug intereactaions in elderly patients. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, v. 48, n.2, 2003. p. 133-143.

DIAS, M. F.; SOUZA, N. R.; BITTENCOURT, M. O. Vigilância sanitária e gerenciamento do risco em medicamento. **Fármacos & Medicamentos**. 2007; 2(3): 1-9.

DOUR, D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. **Best Pract Clin Haematol**, v. 16, n. 3, 2003. p. 357-67.

EGGER, S. S.; DREWE, J.; SCHLIENGER, R.G. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. **Eur J Clin Pharmacol**, v.58, n.11, 2003. p. 773-777.

EVOLUTIVAS, FASES. Leucemia mielóide crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, n. 1, 2003. p. 5-8.

FAUCI, A. et al. Principios de medicina interna. 4a ed. Madrid: **McGraw-Hill Interamericana**, 1998. p. 781-92.

GAUI, M. F. D. Interações medicamentosas no paciente oncológico. **Revista Onco**, artigo 1, ed. 1. Disponível em: [www.revista.com.br/wp-content/uploads/2010/11/artigo1-edicao1.pdf](http://www.revista.com.br/wp-content/uploads/2010/11/artigo1-edicao1.pdf). Acesso em: 17 ago. 2013.

GOLDMAN, L.; BENNETT, J. C. Cecil Tratado de Medicina Interna. 21º ed. São Paulo: **Guanabara Koogan**, 2001.

GOODMAN, G. A.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD L. E. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª ed. São Paulo: **McGraw-Hill Interamericana do Brasil**, 2007. p. 1553.

GRAHAME-SMITH, D.G.; ARONSON, J.K. Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia. 3ª Ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2004. p. 640.

HOFFBRAND, A. V; MOSS, P. A. H.; PETTIT, J. E. Fundamentos da hematologia. 5 ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2008.

HOFFMAN, R. et al. Hematology: basic principles and practice. 3. ed. New York: **Church Livingstone**; 2000

HOSPITAL DE CANCÊR DE BARRETOS. Leucemia. Disponível em: <http://www.hcancerbarretos.com.br/leucemia>>. Acesso em: 10 ago 2013.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Leucemia: tudo sobre a doença. São Paulo, out. 2011. Disponível em: <http://www.einstein.br/einstein-saude/em-dia-com-a-saude/Paginas/leucemia-tudo-sobre-doenca.aspx>>. Acesso em: 14 ago. 2013.

HEIDGE, F. et al. Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer. **Revista Brasileira de Toxicologia** 21, n.2. 2008: 49-59.

HREBINIAK, L. G. Making strategy work: leading effective execution and change. **Wharton School Publishing**. 2005.

INSTITUTE OF MEDICINE. Preventing medication errors. Washington, DC: **The National Academics Press**. 2007.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>>. Acesso em: 14 ago. 2013.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Leucemia Mielóide Crônica. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_49/v01/pdf/conduas.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_49/v01/pdf/conduas.pdf)>. Acesso em: 17 ago. 2013.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Leucemia: Sintomas. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/sintomas>>. Acesso em: 13 ago. 2013.

LEAPE, L. L.; BERWICK, D. M.; BATES, D. W. What practices will most improve safety? Evidence-based medicine meets patient safety. **JAMA**. 2002; 288(4): 501-7.

LIESNER, R. J.; GOLDSTONE, A. H. ABC of clinical haematology: the acute leukemias. **Br J Haematol**, n 314, 1997. p. 733.

LOPES, C. D.; LOPES, F. F. P. Do risco à qualidade: a vigilância sanitária nos serviços de saúde. Brasília: **Anvisa**; 2008.

LOURO, E.; ROMANO, N. S.; RIBEIRO, L. E. Adverse events to antibiotics in inpatients of a university hospital. **Rev Saúde Pública**. 2007, 41 (6): 1042-1048.

MARTINS, S. L. R.; FALCÃO, R. T. A importância da imunofenotipagem na leucemia mieloide aguda. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 46, n I, 2000. p. 57-62.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Assistência Farmacêutica na Atenção Básica: instruções técnicas para a sua organização. **Brasília-DF**, 2002.

\_\_\_\_\_. Portaria nº 2616, de 12 maio de 1998. Controle de Infecção Hospitalar. **Diário Oficial da União**, 12 de maio de 1998.

MONTEIRO, C.; MARQUES, F. B.; RIBEIRO, F. C. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. **Rev. Port. Clin. Geral** v.23, 2007. p. 63-73.

MORIMOTO, T. et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. **Qua saf Health Care**. 2004; 13: 306-14.

NEWS MEDICAL. História aguda da leucemia mieloide. Disponível em: [http://www.news-medical.net/heath/Acute-Myeloid-Leukemia-History\(Portuguese\).aspx](http://www.news-medical.net/heath/Acute-Myeloid-Leukemia-History(Portuguese).aspx). Acesso em: 15 ago. 2013.

NÓBREGA, R. C.; BATISTA, L. M.; RIBEIRO, N. K. R. Perfil de utilização de anti-infecciosos e interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**. São Paulo v, v. 3, n. 3, p. 28-32, 2012.

OGA, S.; BASILE, A. C; CARVALHO, F. M. Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas. 7ª Ed. São Paulo: **Atheneu**. 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. A importância da Farmacovigilância. Monitorização da segurança dos medicamentos. **Brasília: OPAS/OMS**; 2005. p. 48.

OTERO, M. J.; DOMINGUEZ-GIL, A. Acontecimentos adversos por medicamentos: uma patologia emergente. **Farm Hosp**. 2000; 24(4): 258-66.

PILLANS, P. I. Clinical perspectives in drug safety and adverse drug reaction. **Expert. Review of Clinical Pharmacology**. 2008; 1(5): 695-705.

SANTANA-LEMONS, B. A. A.; JÁCOMO, R. H.; SANTOS, G. A. S. Leucemias: misteriosas e temidas, mas não invencíveis. **Genética na Escola**, Ribeirão Preto. v. 2, n. 2, 2007. p. 1-3.

SANTOS, E. F. Padrões da utilização de antibacterianos em três Unidades de Terapia Intensiva do Distrito Federal. [tese]. Brasília: **Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília**, 2007.

RUNCIMAN, W. et al. Towards and International Classification for Patient Safety: key concepts and terms. **Int J Qual Health Care**. 2009; 21(1): 18-26.



TATRO, D. Drug interaction facts 2007. 60<sup>a</sup> ed. **Facts and comparisons**.2006. p. 1648.

TAVARES, W. et al. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 1<sup>a</sup> Ed. São Paulo: **Atheneu**, 2007.

TEFFERI, A. et al. Chronic myeloid leukemia: current application of Cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. **Mayo Clin Proc**. 2005; 80 (3): 390-402.

WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. 2004, 1 (4): 1-6

WEATHERHALL, M. In search of a cure: A history of pharmaceutical Discovery. Oxford: **Oxford University Press**,1990. p. 16.

WINTERSTEIN, A. G. et al. Preventable drug related hospital admissions. **Ann Pharmacother**. 220; 36: 1238-48.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Safetys Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. Genebra; 2002 a.18 p. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_QSM\\_2002.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf)>. Acesso em: 07 ago. 2013.

**ANEXO**

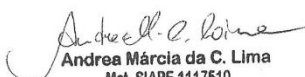


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**CERTIDÃO**

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 7ª Reunião realizada no dia 22/07/2013, o projeto de pesquisa intitulado: “PERFIL DAS PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS COM ANTIMICROBIANOS EM PRESCRIÇÕES DA HEMATOLOGIA DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO DE JOÃO PESSOA PB”, da Pesquisadora Patrícia Maria Simões de Albuquerque. Prot. nº 0213/13. CAAE: 15294813.0.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.

  
Andrea Márcia da C. Lima  
Mat. SIAPE 1117510  
Secretária do CEP-CCS-UFPB